

Manejo de cáncer de mama metastásico

Dr. José Miguel Reyes V.
Dr. Cristián Rossat A.
Instituto Oncológico,
Clínica Las Condes.

Resumen

La sobrevida media de las pacientes con cáncer de mama metastático ha aumentado desde la década de 1920 hasta la década de 1980, desde 21 a 41 meses. Y el porcentaje de pacientes que sobreviven cinco años ha aumentado desde un 5% hasta un 25% en el mismo período (1). No obstante lo anterior, el cáncer de mama metastático sigue siendo hoy, por definición, una enfermedad incurable. Esto cobra importancia toda vez que aún en nuestros tiempos, un 5 a 10% de las pacientes son diagnosticadas inicialmente con enfermedad metastásica y las pacientes que son diagnosticadas con estadios más tempranos de la enfermedad, un 20 a 50% pueden desarrollar enfermedad metastásica dependiendo de las características anatómicas, patológicas y moleculares de la enfermedad (2).

En la actualidad, un número cada vez mayor de pacientes, manejadas adecuadamente, pueden sobrevivir largo tiempo, incluso mucho más allá de cinco años (3).

Presentamos a continuación la forma en que en el Centro Integral de la mama del Instituto Oncológico de Clínicas Las Condes, manejamos las pacientes con enfermedad metastásica y la racionalidad para esta conducta.

EVALUACIÓN INICIAL

Cuando una paciente es diagnosticada con enfermedad metastásica deben analizarse al menos los siguientes aspectos:

1. Paciente que debuta con enfermedad metastásica vs. paciente que se hace metastásica luego de haber sido tratada por un cáncer de mama no metastático.
2. Extensión de la enfermedad.
3. Factores tumorales moleculares.
4. Evaluación del riesgo vital de la paciente según parámetros anteriores.

Enfermedad metastásica (de novo) vs recurrencia luego de terapia adyuvante:

Muchas pacientes se hacen metastásicas luego de haber sido tratadas con terapias adyuvantes. Estas terapias habitualmente han incluido el uso de quimioterapia con antraciclenos y en los últimos años se ha agregado, al menos en las pacientes de alto riesgo, el uso de taxanos. En lo referente a terapia endocrina, lo más frecuente es el uso de tamoxifeno adyuvante. Lo anterior hace que el armamentario farmacológico que se dispone para el tratamiento de la paciente metastásica se vea reducido considerablemente, con la excepción de que en el transcurso entre la finalización de la terapia adyuvante y el inicio de la terapia de la enfermedad

Resumen

metastásica, exista un tiempo libre mayor a un año, situación en la cual se puede volver a considerar la posibilidad de usar nuevamente los medicamentos previamente utilizados durante la adyuvancia, aunque frecuentemente se desechan.

Lo anterior es también importante desde el punto de posible toxicidad tardía por su quimioterapia adyuvante, especialmente la cardiotoxicidad que puede haber sido inducida por el uso de doxorubicina, aun cuando comúnmente la dosis acumulativa total en un esquema de 4 AC es de 240 mg/m² y en el esquema FAC x 6 no debiera sobrepasar los 300 mg/m², sabiendo que el incremento de la cardiotoxicidad de este medicamento se produce a partir de los 450 mg/m²

Determinación de la extensión de la enfermedad metastásica:

Al momento de producirse la certificación que existe enfermedad diseminada, ya sea a través de una imagen o bien de una biopsia, debe hacerse un completo estudio de la extensión de la enfermedad. Rutinariamente solicitamos TAC de tórax, abdomen y cintigrama óseo. No solicitamos imágenes cerebrales a no ser que la paciente presente signos que lo justifiquen. Una probable excepción pueden ser las pacientes que sobre-expresen HER-2 en su tumor, ya que es conocido el aumento de la incidencia de metástasis cerebrales en estas pacientes. También se considera necesario un ecocardiograma con fracción de eyección ventricular izquierda, especialmente en las mayores de 40 años, que tengan antecedentes de patología cardiológica o que hayan recibido antraciclona o herceptina en su adyuvancia.

Las posibilidades de que las características moleculares del tumor cambien a lo largo de su evolución son reales, por lo que, si es posible y no coloca en riesgo la integridad de la paciente, debe hacerse el intento de re-biopsiar el tumor en cada progresión, si es que clínicamente pueda ser considerado de utilidad.

1. Las características moleculares de la enfermedad, como veremos más adelante, son de suma importancia al momento de determinar la conducta terapéutica con cada paciente en particular. Nosotros de regla solicitamos estar en conocimiento del estado de los receptores de estrógeno, receptores de progesterona y sobre-expresión o no de HER-2. Estos son los únicos parámetros moleculares que hoy en día han demostrado ser de utilidad clínica en la planificación de la terapia de la paciente.

2. Los antecedentes anteriores permiten clasificar a cada paciente en particular, de acuerdo con el riesgo vital que presente para decidir su tratamiento. Tradicionalmente se ha definido el riesgo en alto y bajo de acuerdo a los órganos comprometidos, siendo de alto riesgo aquellas pacientes que presentan metástasis principalmente en hígado, linfangitis carcinomatosa pulmonar o metástasis cerebrales, siendo estas últimas tratables por radioterapia.

Sin embargo, desde que existe un entendimiento de las vías moleculares y su utilización en terapias, hay que considerar en una clasificación mixta entre lo anatómico y lo molecular. Un ejemplo de ello

se muestra en la Tabla 1 (4).

Esta información facilita la confección de un árbol de decisión para el manejo de la paciente con cáncer de mama metastásico

Toda paciente de bajo riesgo debe ser tratada con la terapia que sea más efectiva en términos de respuesta y prolongación de la supervivencia y de menor toxicidad, permitiendo a la vez conservar la calidad de vida. Tal terapia indudablemente es la terapia endocrina (también llamada terapia hormonal). Efectivamente, la mayoría de las terapias endocrinas, partiendo desde la ooforectomía, son ampliamente conocidas, tanto en sus efectos terapéuticos como en sus efectos colaterales (5).

Durante las últimas décadas, tamoxifeno ha sido la terapia fundamental en el manejo endocrino de la paciente con cáncer de mama metastático hormono-dependiente. Durante los últimos 5-10 años han aparecido los inhibidores de aromataza, con un uso hasta ahora reservado en el tratamiento de la paciente post-menopáusica con receptores hormonales positivos. Por este motivo, tal vez sea de mayor utilidad analizar la terapia endocrina por separado en la paciente pre y post-menopáusica.

TABLA 1 / CLASIFICACIÓN DE RIESGO EN CÁNCER METASTÁSICO, SEGÚN LOCALIZACIÓN DE METÁSTASIS Y TIPO MOLECULAR.

BAJO RIESGO	PARÁMETRO	ALTO RIESGO
NO	Metástasis vícerales	SÍ
NO	Linfangitis pulmonar	SÍ
NO	HER-2 sobre-expresado	SÍ
Presente	Receptor de estrógeno	NO
Presente	Receptor de progesterona	NO
NO	> 3 sitios metastásicos	SÍ
Prolongado	Intervalo libre de enfermedad	Corto

TABLA 2 / INHIBIDORES DE AROMATASA EN II LÍNEA

AUTOR	ESTUDIO	POBLACIÓN	PTS	OBJETIVO	IA	ESTÁNDAR	P
Buzdar et al ^{10,11}	Ana 1 y 10 mg/día vs MA 160 mg/d	Análisis conjunto USA +Europa	764	RR*	10/9%	8%	NS
				BC*	35/32%	34%	NS
				OS*	26.7m	22.5m	0.025
Dombernowsky et al ¹²	Letro 0.5/2.5 mg/d vs MA 160 mg/d	Falla a TAM	551	RR	12/24%	16%	0.004
				TTP*	5.1/5.6m	5.5m	0.07
Gershanovich et al ¹³	Letro 0.5/2.5 mg/d vs AG 500 mg/d	Falla a TAM	555	RR	17/20%	12%	NS
				DR*	21/24m	15m	NS
				OS	21/28m	20m	0.0002
Kaufmann et al ¹⁴	Exa 25 mg OD vs MA 160 mg/d	Falla a TAM	769	RR	15%	12%	NS
				TTP	4.7m	3.8m	0
				OS	NR	28.4m	0.04

*RR: Respuesta. TTP: Tiempo a la progresión de la enfermedad. OS: Sobrevida global. DR: Duración media de la respuesta. BC: Cirugía Conservadora de la Mama / Ana: Anastrozole / Letro: Letrozole / Exa: Examestane / TAM: Tamoxifeno / MA: Megestrol Acetato / AG: Aminoglutetimida.

Terapia endocrina en la mujer premenopáusica:

En la paciente premenopáusica de bajo riesgo, sin terapia endocrina previa, el tamoxifeno es la primera opción que debe contemplarse, produciendo una respuesta comparable al uso de ablación ovárica en cualquiera de sus formas. La pregunta sobre el beneficio de una terapia combinada de tamoxifeno más ablación ovárica está contestada en un estudio randomizado publicado por Klijn et al en el que comparan busrelina, tamoxifeno y la combinación de ambos en el tratamiento de pacientes premenopáusicas, receptores hormonales positivos con enfermedad metastásica, siendo la combinación significativamente mejor que cualquiera de ellos por separado, tanto en términos de respuesta, mediana de tiempo a la progresión de la enfermedad y de sobrevida global (6). Un meta-análisis del mismo autor muestra que la combinación de ta-

moxifeno con agonistas LHRH confirma los beneficios de la combinación en los mismos parámetros, es decir, respuesta, tiempo a la progresión y sobrevida (7).

Sin embargo, en las pacientes que progresan a la enfermedad metastásica luego de haber recibido terapia adyuvante previa, el clínico se enfrenta al dilema de qué terapia endocrina emplear, especialmente en las pacientes que progresan prontamente o durante el uso de terapia adyuvante con tamoxifeno.

La ablación ovárica ya sea quirúrgica, actínica o con análogos LHRH, es una alternativa en estas pacientes. Existen pocos datos en relación al uso de ablación ovárica más inhibidores de aromatasa (IA). Forward y colaboradores mostraron el efecto de goserelina más anastrozol en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico hormono sensible, mostrando un porcentaje de respuesta de 75% con una mediana de remisión de la

enfermedad mayor de 17 meses (8). No obstante lo anterior hay que esperar nuevos datos que los validen.

La búsqueda de nuevos agentes endocrinos para el tratamiento del cáncer de mama es una necesidad en este grupo de pacientes, donde el que el repertorio se agota con estos agentes o combinaciones (9).

Terapia endocrina en la mujer postmenopáusica:

Para este grupo de pacientes, se dispone de una mayor cantidad de alternativas terapéuticas. En efecto, al igual que en la mujer premenopáusica, el tamoxifeno ha sido el agente endocrino de elección por largo tiempo. En la actualidad contamos con medicamentos como los inhibidores de aromatasa de tercera generación como los no esteroideos letrozole, anastrozole y el esteroide examestane, así como también con antiestrógenos puros como es el caso del fulvestrano.

TABLA 3 / INHIBIDORES DE AROMATASA VS TAMOXIFENO EN I LÍNEA

AUTOR	ESTUDIO	N	OBJETIVO	IA	ESTÁNDAR	Valor de p
Nabholtz ¹⁵ et al (conjunto de dos estudios)	Ana 1mg/d vs TAM	1021	RR	29%	27%	NS
	20mg/d		TTP	8.5m	7.0m	0.02
			BC	57%	52%	NS
Mouridsen ¹⁶ et al	Letro 2.5mg/d vs TAM 20mg/d	907	RR	32%	21%	0.0002
			BC	49%	38%	0.001
			TTP	41 sem	26 sem	0.0001
			TTF*	40 sem	25 sem	0.0001
Paridaens ¹⁷ et al	Exe 25mg OD vs TAM 20mg/d	122	RR	44%	14%	ND
			BC	56%	43%	ND
			TTP	8.9m	5.2m	ND

*TTF: Tiempo de fracaso al tratamiento.

La tercera generación de inhibidores de aromatasa, a diferencia de los de primera y segunda generación, se caracteriza por una mayor potencia y selectividad así como también una mejor tolerancia.

Su uso fue validado, primero en segunda línea comparando aminoglutetimida y con megestrol acetato. Los estudios randomizados mostraron una disminución de la toxicidad y al menos una eficacia similar a la de sus comparadores y en el caso de la sobrevida global, una diferencia estadísticamente significativa a favor de los inhibidores de aromatasa (Tabla 2). Dado lo anterior, los inhibidores de aromatasa de tercera generación fueron considerados como la segunda línea de elección en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastático hormono-respondedores.

Posteriormente, se compararon los inhibidores de aromatasa de tercera generación con tamoxifeno. Hasta ese momento este medicamento era la primera línea en el tratamiento de cáncer de mama metastático hormono-respondedor. Los da-

tos de anastrozole, letrozole y exemestane han mostrado superioridad en relación al tamoxifeno cuando se usan en primera línea en este grupo de pacientes. Estos datos han llevado a que se considere hoy el uso de IA como primera elección en la terapia de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormono-respondedor, tal como se observa en los datos de la Tabla 3. Se debe hacer notar que a diferencia de los datos de anastrozole y letrozole, que son estudios doble ciego randomizados fase III, los datos de exemestane corresponden a datos de un estudio abierto fase II, con todos los inconvenientes que ello implica.

Fulvestrant es un antagonista estrogénico puro de larga acción. No se le conocen efectos agonistas y su mecanismo de acción parece ser una "downregulation" del receptor de estrógeno, lo que hace que tenga un modo de acción único y no tenga resistencia cruzada con otros agentes de terapia endocrina del cáncer de mama.

En el año 2002 se publicó un estudio americano (18) y un estudio europeo (19)

de fulvestrant. Entre ambos estudios, con un diseño prácticamente idéntico, se reclutaron 851 pacientes que fueron randomizadas a fulvestran 250 mg IM al mes versus 1 mg de anastrozol al día. Independiente del objetivo analizado: tiempo a la progresión, respuesta y duración de la respuesta, no hubo ninguna diferencia entre ambos brazos del estudio. Los datos anteriores, han hecho que fulvestrant se incorpore como un nuevo agente en el manejo de las pacientes con cáncer de mama metastático hormono-respondedor. La efectividad de fulvestrant luego de inhibidores de aromatasa puede estar contestada en un estudio recientemente publicado por Ingle y colaboradores, quienes utilizan fulvestrant luego de progresión de la enfermedad posterior al tratamiento con inhibidores de aromatasa. En un grupo de 77 pacientes evaluables, previamente tratadas con quimioterapia y hormonoterapia, el uso de fulvestrant luego de una progresión a inhibidores de aromatasa como último tratamiento recibido, fulvestrant presentó una respuesta de 14.3%, un tiempo medio

a la progresión de tres meses y una sobrevida global de 20.2 meses (20). Los datos anteriores, deben ser confirmados y se espera resultados de estudios que investiguen la mejor secuencia de manejo endocrino en pacientes con cáncer de mama hormono-respondedores. En nuestra práctica clínica actual, en todas aquellas pacientes sin terapia endocrina previa, iniciamos terapia con tamoxifeno a no ser que existan contraindicaciones para su uso. Secuencialmente usamos inhibidores de aromatasa no esteroideos y luego esteroideos. Dado que en Chile no se comercializa fulvestrant, en la actualidad nuestro grupo de estudios clínicos, en las pacientes que progresan con IA se les ofrece la posibilidad de integrarse a estudios clínicos.

PERSONALIZACIÓN DE LA TERAPIA HORMONAL

En las pacientes post-menopáusicas la evidencia tiende a mostrar un mejor resultado usando los inhibidores de aromatasa en lugar de tamoxifeno (15-17). Sin embargo, en pacientes metastásicas no debe desecharse ningún método terapéutico. Una forma de determinar la respuesta a terapias endocrinas es el uso de la sobre-expresión de HER-2. Si bien los datos que disponemos no están obtenidos en estudios efectuados en pacientes metastásicas, la terapia endocrina en pacientes con tumor primario y terapia neo-adyuvante puede personalizarse de acuerdo a la sobreexpresión o no de HER-2. Tres trabajos de neoadyuvancia muestran que en pacientes que sobre-expresan HER2, la respuesta a tamoxifeno es lo suficientemente baja como para no indicar ese medicamento, no así en aquellas pacientes en las que la expresión de HER-2 es negativa (21,22,23).

MANEJO DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA HORMONO-INDEPENDIENTE:

En esta paciente, la única herramienta

terapéutica es la quimioterapia. Para determinar cuál esquema de quimioterapia se puede utilizar es fundamental conocer la extensión de la enfermedad y cuáles drogas ha recibido previamente.

En este capítulo nos referiremos sólo a la paciente con cáncer de mama hormono-independiente sin riesgo vital. El tema de la paciente con riesgo vital lo trataremos más adelante.

La Tabla 4 muestra los agentes quimioterápicos de mayor actividad en cáncer de mama.

La primera pregunta que surge es la ma-

TABLA 4 / MUESTRA LOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS DE MAYOR ACTIVIDAD EN CÁNCER DE MAMA.

- Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantrone
- Paclitaxel, Docetaxel
- Ciclofosfamida
- Metotrexate
- 5-Fluorouracilo
- Vinorelbine
- Capecitabine
- Gemcitabine

TABLA 5 / QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

AUTOR/AÑO	ESQUEMA/n	RR (%)	TTP	OBSERVACIONES
Joensuu et al ²⁴ /1998	FEC vs E/153	55/48	12m/10.5m	Sin diferencias en efectividad, >toxicidad en combinación
Nabholtz et al ²⁵ /1999	D vs M+V/392	30/11.6	19s/11s	2° línea. Diferencias significativas a favor de D
Bishop et al ²⁶ /1999	P vs CMFP/209	29/35	5.3m/6.4m	No diferencia en RR y TTP. Diferencia significativa a favor de P en sobrevida y toxicidad
Heidemann et al ²⁷ /2002	Mitox vs FEC/260	57/68	3.8m/4.08m	Sin diferencia en ningún parámetro
Norris et al ²⁸ /2000	Doxo vs Doxo + Vn/303	44/55	6.1m/6.2m	Sin diferencias incluido OS
Sledge et al ²⁹ /2002	Doxo vs P vs Doxo + P/739	36/34/47	36/34/47 5.8m/6m/ 8m	Diferencia en favor de Doxo+P en RR y TTP pero no en sobrevida o calidad de vida

FEC: 5FU, epidoxorubicina, ciclofosfamida / D: Docetaxel / P: Paclitaxel / M: Mitomicina / V: Vinblastina / Mitos: Mitoxantina / Doxo: Doxorubicina / Vn: Vinorelvina.

nera de utilizar estos medicamentos en una paciente con cáncer de mama metastático sin riesgo vital, a saber: es mejor utilizarlos en esquemas de administración concomitante (A+B) o bien en forma secuencial (A seguido de B).

Si bien no hay datos concluyentes, todo parece apuntar a que en este grupo de pacientes no es conveniente utilizar medicamentos en forma concomitante, como se puede desprender de los datos presentados en la Tabla 5.

La falta de beneficio de la combinación de agentes quimioterápicos en comparación con agente único, ha quedado también demostrado en un meta-análisis publicado por Fosasti y colaboradores en 1998 (30)

La segunda pregunta es acerca del beneficio de los taxanos en relación a doxorubicina. En este sentido es tal vez más didáctico separar paclitaxel de docetaxel. Paclitaxel es un medicamento que se usa con menor frecuencia en el manejo del cáncer de mama metastático, fundamentalmente por dos razones: su uso cada vez más frecuente en la adyuvancia de la paciente con cáncer de mama, y la falta de superioridad de paclitaxel con respecto a doxorubicina en el manejo del cáncer de mama metastático. Como se aprecia en la tabla precedente, el estudio de Sledge y colaboradores no logró demostrar una superioridad para paclitaxel en comparación con doxorubicina e incluso con la combinación de ambas. El estudio publicado por Paridaens et al en 331 pacientes tratados con doxorubicina a dosis de 75 mg/m² cada 21 días comparando contra paclitaxel 175 mg/m², mostró (31) una tasa de respuesta, tiempo a la progresión y sobrevida global significativamente más corta con paclitaxel. Lo anterior debe contrastarse con el estudio CALGB 9840 en el cual 585 pacientes fueron randomizadas a recibir paclitaxel a dosis de 175 mg/m² cada 21 días o bien a dosis de 80 mg/m² semanal. Este último esquema fue claramente superior al de cada tres semanas en cuanto a respuesta y tiempo

a la progresión. También fue reportado con menos toxicidad hematológica, pero más neurotoxicidad (32).

Docetaxel ha sido reportado como superior a doxorubicina en cuanto a tasa de respuesta en un estudio randomizado de 326 pacientes. Sin embargo ello, el tiempo a la progresión y la sobrevida global de las pacientes no fue estadísticamente significativo (33). Jones y colaboradores publicaron un estudio fase III randomizado de 449 pacientes, en el que se compara docetaxel contra paclitaxel en cáncer de mama metastático. Si bien no hubo diferencia en la tasa de respuesta, sí hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de docetaxel en lo que se refiere a tiempo a la progresión y sobrevida global (34).

TERAPIA LUEGO DE LA FALLA A TAXANOS:

Un número limitado de agentes han mostrado efectividad en el manejo del cáncer de mama metastático luego de la falla a antraciclenos y taxanos.

Vinorelbina ha sido objeto de múltiples estudios fase II con porcentajes de respuesta que varían entre el 24 y 47%, una duración de la respuesta entre 14 y 47 semanas y una mediana de la sobrevida entre 6 y 19 meses. El perfil de toxicidad bastante benigno de este agente, la hace un buen agente especialmente en pacientes añosos. Los efectos colaterales más frecuentemente descritos son neutropenia, alteraciones gastrointestinales y neuropatía periférica incluyendo constipación. Otro efecto colateral que hay que considerar es la flebitis cuando se administra por vía periférica.(35,36,37).

Capecitabina es una prodroga del 5-FU que requiere de varios pasos enzimáticos para su conversión, luego de su administración oral. A las dosis habituales de 2500 mg/m²/día por 14 días cada 21 días produce una tasa de respuesta que oscila entre 9% y 53%, un tiempo a la progresión entre 2.8 y 11.8 meses y una sobrevida global de entre 5.3 y 17 me-

ses, en pacientes con progresión de la enfermedad luego de terapia previa por su enfermedad metastásica. El efecto colateral más frecuente en las pacientes que reciben este medicamento es el síndrome mano-pie, además de mucositis, diarrea. La toxicidad hematológica G 3 - 4 es poco común (38,39,40)

Gemcitabina como agente único en cáncer de mama metastático en estudios fase II ha demostrado una tasa de respuesta entre 14 y 37%, con un tiempo a la progresión entre 3 y 7.4 meses. Los efectos colaterales hematológicos Gr 3-4 más frecuentes son neutropenia y trombocitopenia, además de náuseas y vómitos en el aspecto no hematológico (41,42,43,44).

INTRODUCCIÓN DE LAS TERAPIAS MOLECULARES EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Desde la publicación de Slamon et al en el New England Journal of Medicine de 2001 (45), donde se demuestra la efectividad del uso de trastuzumab en cáncer de mama metastático en pacientes que sobreexpresan HER2, un gran cúmulo de información se ha ido agregando.

El uso de trastuzumab se basa en estudios más tempranos del mismo autor que demostraron que HER-2 está sobreexpresado en un 20-30% de los cánceres de mama y que esta sobreexpresión está asociada a un acortamiento de la sobrevida media, de 6-7 años en las sin sobreexpresión a tres años en las pacientes que sí lo sobre-expresan (46).

El uso de trastuzumab como agente único en cáncer de mama metastático sin terapia previa, produce una respuesta de 35% con un tiempo a la progresión de 17 meses y una sobrevida global de 24.4 meses (47,48). En pacientes con terapia previa, la tasa de respuesta en dos estudios fase II es de 15% y de 11% con tiempo a la progresión de 9.1 meses y una sobrevida global de 13 meses (49).

La racionalidad de combinar quimioterapia con trastuzumab está muy bien desarrollada en un artículo de revisión

publicado por Pegram y col (50).

La primera evidencia clínica de esta potenciación surgió del estudio de Slamon y col del año 2001 que demostró fehacientemente que la combinación de quimioterapia más trastuzumab es significativamente mejor que quimioterapia sola. Del mismo estudio se aprendió que la combinación de doxorubicina más trastuzumab produce daño cardiológico en una alta proporción de pacientes, lo que hace no recomendable su uso concomitante (45).

Diversos otros estudios fase II han mostrado la potenciación del efecto de distintos agentes quimioterápicos al ser empleados conjuntamente con trastuzumab, destacando entre ellos vinorelbina, docetaxel, carboplatino y gemcitabina (51,52,53).

Tratamiento de la paciente con cáncer de mama de alto riesgo:

Una situación especial en el manejo de la paciente con cáncer de mama metastático la representa aquella que debuta con compromiso vital, dado por la presencia de metástasis viscerales múltiples, linfangitis u otras como las descritas en la Tabla N°1. En esas pacientes, independiente del estado menopáusico y de receptores hormonales, el clínico debe intentar “bajar” aceleradamente el riesgo de que esa paciente no muera por su cáncer de mama. En este ámbito debe contemplarse el uso de esquemas de terapias de combinación, ya sea quimioterapia exclusiva, o bien, en aquellas pacientes que sobre-expresan HER-2, combinación de quimioterapia con trastuzumab.

Existen dos esquemas de quimioterapia que han mostrado su superioridad en relación a agente único. Tanto la combinación de docetaxel + capecitabina (54) como la de gemcitabina + taxol (55) han mostrado ser superiores a su comparador con agente único en términos de respuesta, tiempo a la progresión y sobrevida global. La combinación de capecitabina + lapatinib, un inhibidor dual de tirosin-

TABLA 6 / CLASIFICACIÓN TNM (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGING SYSTEM FOR BREAST CANCER)			
TNM stage grouping for breast cancer			
Stage grouping			
0	Tis	N0	M0
I	T1 ^a	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 ^a	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

kinasa de HER-1 y HER-2, recientemente fue presentada como superior a capecitabina sola (56). Lo mismo ocurrió con la combinación de taxol+ bevacizumab (57), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, en comparación con paclitaxel sólo. Cualquiera de esas combinaciones, entonces, pueden ser consideradas por el clínico al momento de enfrentar el desafío del tratamiento de una paciente con alto riesgo vital.

ROL DE LA CIRUGIA EN CÁNCER DE MAMA DISEMINADO O METASTÁSICO

Tradicionalmente se había considerado al cáncer metastático como incurable, lo que llevaba al clínico y a la propia paciente a no optar por terapia alguna,

salvo analgesia y eventualmente apoyo psicológico. La cirugía en estos casos, se limitaba para pacientes en que el tumor local era inmanejable, tales como sangrado, infección o ulceración. La paciente habitualmente se desconectaba del equipo oncológico tratante y si tenía la posibilidad se adhería a una unidad de cuidados paliativos.

Actualmente, con el desarrollo de los métodos de diagnóstico y avances en la mejoría en los tratamientos, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastático está cambiando.

Sin embargo, puede existir un cáncer de mama metastático en etapa IV, independiente del tamaño tumoral y del compromiso ganglionar, como se observa en la Tabla 6.

Estudios internacionales publican series

de pacientes en donde destacan estadíos IV en cáncer de mama con tumores pequeños; Rapiti et al (58), publica una serie de cáncer de mama metastático en la cual el 31% presentaban tumores T1 y T2. Khan et al (59), reporta un 45,7% en la misma situación. Lo anterior tiene una doble implicancia. Por un lado son pacientes activas con tumores pequeños susceptibles de resear y por otro lado los métodos diagnósticos actuales, permiten etapificar mejor a estas pacientes, las que probablemente en otra época habrían quedado clasificadas como estadíos III o incluso II (60).

Las evidencias en la literatura son escasas, no habiendo ninguna publicación actual que sea fruto de un estudio prospectivo y randomizado de fase III; más bien corresponden a series de estudios retrospectivos que si bien adolecen de ciertos sesgos estadísticos, entregan evidencias que permiten apoyar conductas terapéuticas. Actualmente en Chile las pautas de tratamiento en el cáncer de mama etapa IV, pertenecen a estas series extranjeras, ya que la casuística nacional es escasa.

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Los comités de cáncer de mama se ven enfrentados a una decisión difícil cada vez que se presenta una paciente con cáncer de mama en etapa IV; sin embargo la evidencia hasta la fecha, permite señalar lo siguiente:

La supervivencia frente a la resección del tumor con márgenes libres, ya sea con tratamiento conservador o radical supera a las resecciones parciales donde queda tumor residual (35,2% v/s 26,2%) a tres años de seguimiento. Cabe señalar que la cirugía radical en este caso, es levemente superior en supervivencia (34,7% v/s 35,7%) a tres años, lo que se explica por la remoción del contenido axilar en el primer grupo (61).

Para el grupo que presenta metástasis

hepáticas solamente (4% - 5% de los estadíos IV), se prefiere operar a aquellas pacientes que teniendo bajo riesgo quirúrgico, son hormonodependientes y cuyas posibilidades de resección en hígado permiten la exéresis metastásica sin residuo tumoral (Ro)(62).

Dentro de la clasificación de acuerdo al lugar de las metástasis, el compromiso óseo es el de mejor pronóstico y no incide en la supervivencia de las enfermas, ya que la radioterapia tiene un buen control local; sin embargo el compromiso visceral, partes blandas y sistema nervioso central, requiere ser analizado caso a caso (63).

Definidos los grupos que se benefician del tratamiento quirúrgico, es necesario agregar que tanto el tamaño tumoral, el compromiso nodal, terapias de infusión de drogas de quimioterapia en la arteria hepática, para metástasis hepáticas, etc., sólo mejoran en ocasiones la calidad de vida, pero no las cifras de supervivencia, y sí lo hacen la asociación de cirugía a la mama (cuando corresponde), asociada a radioterapia al lecho tumoral y territorio ganglionar, sumado a quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas.

Finalmente y con respecto al cáncer de mama en general, las evidencias actuales permiten señalar que tanto la correcta etapificación al momento del diagnóstico, como el advenimiento de los estudios moleculares del tumor asociado a los elementos ya conocidos como el grado de diferenciación nuclear, receptores hormonales, herceptest y determinantes genéticas, permiten reconocer tipos de enfermedades distintas con patrones diferentes tanto de diseminación como de respuesta terapéutica, lo que abre nuevos horizontes en el tratamiento multimodal del cáncer de mama y sin duda mejorará los índices de supervivencia, a la vez que en el cáncer de mama metastático permiten reevaluar el tipo de tumor y planificar

mejor la terapia paliativa a utilizar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Todd M, Shoag M and Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980 J Clin Oncol 1983; 1: 406-408.
- 2> Greenberg P, Hortobágyi G, Smith T et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
- 3> Greenberg PAC, Hortobayi GN, Smith T, et al Long term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J. Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
- 4> Hortobágyi GN, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996;23(suppl 11):1ñ5.
- 5> Glass EL, Heffelfinger S, Blau R et al. Estrogen receptor and progesterone receptor status: differences between primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;82(suppl 1):257a.
- 6> KlijnJGM, Beex L, Mauriac L et al: Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 903-11.
- 7> Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al: Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19: 343-53.
- 8> Forward DP, Cheung KL, Jackson L et al. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. Br J Cancer 2004;90:590ñ594.
- 9> Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing

hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: a comparative endocrine study. *Anticancer Res* 1999;19:2261ñ2268.

10> Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL et al. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer* 1997;15:730ñ739.

11> Buzdar AU, Jonat W, Howell A et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142ñ1152.

12> Dombernowsky P, Smith I, Falkson G et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453ñ461.

13> Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (ARIBC3). *Ann Oncol* 1998;9:639ñ645.

14> Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399ñ1411.

15> Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758ñ3767.

16> Mouridsen H, Gershanovich M,

Sun Y et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101ñ2109.

17> Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391ñ1398.

18> Osborne CK, Pippin J, Jones SE et al. Double-blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386ñ3395.

19> Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780 is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396ñ3403.

20> Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006; 24:1052-6.

21> Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808ñ3816.

22> Dowsett M, Smith I. Greater Ki67 response after 2 weeks neoadjuvant treatment with anastrozole (A) versus tamoxifen (T) or anastrozole plus tamoxifen (C) in the IMPACT trial: a potential predictor of relapse-free survival. *Br Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1): S6.

23> Eiermann W, Paepke S, Appfelftaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomised double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527ñ153.

24> Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. 1998; 16: 3720-30.

25> Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anticycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413.

26> Bishop JF, Dejar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 :2355.

27> Heideman E, Stoeger H, Souchon R, et al. Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2002; 13:1717-29.

28> Norris B, Pritchard KI, James J, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combines with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385-94.

29> Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup Study (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92.

30> Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment

for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomised trials involving 31,150 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439-3460.

31> Paridaens R, Climent MA, Lluch A, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000;18:724-733.

32> Winee EP, Berry DA, Wolf S, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004;22:2061-68.

33> Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54.

34> Jones S, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized trial comparing docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004, (2:59 (abst 10; suppl 1).

35> Webb BL, Vogel C, Jones S, et al. Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2722-30.

36> Gasparini G, Caffo O, Barni S., et al. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced cancer patients: A phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12:2904-01.

37> Barni S, Adriaola A, Bernardo G, et al. Vinorelbine as single agent in pretreated patients with advanced breast cancer. *Tumori* 1994; 80:280-2.

38> Lee SH, Lee J, Park J, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane- pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2004; 21:223-31.

39> Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B

et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane- pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004; 43: 86-9.

40> Ershler WB. Capecitabine monotherapy: Safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2006; 11:325-35.

41> Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: A phase II trial. *Oncology* 2002; 62: 2-8.

42> Brodowicz T, Kostler WJ, Moslinger R, et al. Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast* 2000; 9: 338-42.

43> Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: A phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13:2731-36.

44> Wirk B and Perez E., Role of gemcitabine in breast cancer management: An update. *Semin Oncol* 2006; 33: S6-S14.

45> Salmón DJ, Leyland-Jones B, Shack S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.

46> Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.

47> Baselga J, Tripathy D, Mendelson J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.

48> Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metasta-

tic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.

49> Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17: 2639-48.

50> Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:739-49.

51> Baselga J Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 2001;61:Suppl 2:14-21.

52> Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.

53> Esteva FJ, Valero V, Bóxer D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1800-08.

54> O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.

55> Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22; 14S, 2004 (abstr 510).

56> C.E. Geyer, D. Cameron, D. Lindquist, et al. A Phase III Randomized, Open-Label, International Study Comparing Lapatinib and Capecitabine vs. Capecitabine in Women with Refractory

Advanced or Metastatic Breast Cancer (EGF100151). Proc ASCO 2006.

57> Millar KD, Wang M, Gralow J et al. E2100: A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Proc ASCO, 2005.

58> Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al: Complete resection of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 24: 10.1200/JCO.2005.04.2226.

59> Khan SA, Stewart AK, Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 132: 620-627, 2002.

60> Morrow M, Goldstein L: Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: Closing the barn door after the horse has bolted. J Clin Oncol, 24, N° 18, June 20, 2006.

61> Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere JM, Spielmann M, Delaloge S: An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. The

American Journal of Surgery 185, 158-164, 2003.

62> Elias D, Lasser PH, Spielmann M, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1991; 172: 461-64.

63> Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Eng J of Med 1997; 337: 956-62.

paclitaxel 30mg • 100mg • 300mg Britaxol®



Britaxol + Paraplatin es la quimioterapia estándar para el tratamiento del cáncer de ovario.

Britaxol es el único taxano que puede ser usado en "DOSIS DENSAS" y con una mayor flexibilidad de dosis en el tratamiento del cáncer de mama

(Hudis et al Intergroup C9741).

Britaxol tiene un nivel de actividad equivalente a otros taxanos, con menor toxicidad (Sparano et al Intergroup E 1199).

Britaxol ofrece beneficios en la supervivencia con menor toxicidad en pacientes con NSCLC (Schiller NEJM 346: 92-98 2002).

Bristol-Myers Squibb
ONCOLOGY

